

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 桐 田 雄 平

主論文 1 編

Preserved Nephrogenesis Following Partial Nephrectomy in Early Neonates.
Scientific Reports 31;6:26792, 2016

審 査 結 果 の 要 旨

成体哺乳類において肝臓部分切除後の再生能は知るところであるが、他の臓器では再生が起らない。しかし、最近げっ歯類新生児において心臓部分切除後の再生能が報告された。申請者は腎臓にも同様の再生能が存在すると考え、新生児ラットにおいて腎下極部分切除後の再生能を検討した。

出生 1 日目 (P1) および 4 日目 (P4) のラットを氷上麻酔下に右腎下極を部分切除し、経時的に腎臓を回収し解析を行った。

まず P1, P4 の切除直後の腎臓を、組織学的に評価したところ、両者とも最深部で皮髄境界に達していることがわかった。これを基準として評価したところ、P1 では切除辺縁から腎組織が盛り上がるように再生していたが、P4 では再生しないことがわかった。

次に、切除後新たに作られる、ネフロン構成成分を定量した。糸球体数、尿細管、集合管について検討したところ、それぞれは P1, P4 とも control に比べて少なかったが、切除腎とコントロールの比で比較すると、P1 は P4 と比べ、より多くの糸球体、尿細管、集合管が形成されていた。以上より、P1 では P4 と比べて部分切除後の再性能が存在することが確認された。

次に細胞分裂数および apoptosis について評価した。細胞質分裂時に発現する Phosphohiston H3 による免疫染色を使用検討したところ、細胞分裂数は、P1 では概ね control と同等程度であったが、P4 では減少していた。また TUNEL 染色を用いて同様に apoptosis を検討したところ、P1 では概ね control と同等であったが、P4 では control より多くの apoptosis が切除 28 日後まで観察された。以上から P1 では腎臓の部分切除後も細胞分裂能を保持し、抗 apoptosis 能力があることが明らかとなった。

以上の P1・P4 間の表現系の差の原因を明らかにするため、切除前の P1 と P4 の腎臓を比較検討した。腎の発生に着目し検討したところ、切除前の P1 の腎臓は P4 に比べ、ネフロン前駆細胞に発現している Six2 遺伝子の発現に大きな差を認めた。そこで Six2 を免疫染色で検討したところ、P1 では Six2 陽性のネフロン前駆細胞の細胞集団構造である cap mesenchyme を認めたが、P4 ではすでに消失していた。以上から Six2 陽性細胞が今回の現象に寄与していると考え、検討をすすめた。

まず、切除後の P1 の腎臓で Six2 遺伝子の発現を経時的に評価した。P1 の切除後の腎臓はコントロールに比べ、より長く Six2 を発現していた。次に免疫蛍光染色を用いて比較検討したところ、切除辺縁では Six2 の発現が持続しており、切除 2 日後まで cap mesenchyme が保持されていることが明らかとなった。以上の結果から、早期新生児ラットは腎部分切除後も再生能を持つことが明らかとなり、Six2 陽性ネフロン前駆細胞が再生に関与していると考えられた。また、本実験モデルが腎臓領域における再生医療の新たな実験モデルになり得ると考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、げっ歯類新生児の腎部分切除後再生能およびそのメカニズムの一端を明らかにした点で、医学上価値のある研究と認める。

平成 28 年 9 月 15 日

審査委員 教授 田 中 秀 央 ㊞

審査委員 教授 外 園 千 恵 ㊞

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞